

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Paul ARMAND
né le 11 Février 1938 à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 1967

Action de l'adrénaline
sur la conduction
auriculo-ventriculaire
Influence de sympatholytiques
(Étude expérimentale chez le chien)

Président : Monsieur le Professeur DUCHÊNE - MARULLAZ

Membres du Jury : Monsieur le Professeur TERRASSE
Madame le Professeur agrégé MOINADE
Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Paul ARMAND
né le 11 Février 1938 à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 1967

Action de l'adrénaline
sur la conduction
auriculo-ventriculaire
Influence de sympatholytiques
(Étude expérimentale chez le chien)

Président : Monsieur le Professeur DUCHÊNE-MARULLAZ

Membres du Jury : Monsieur le Professeur TERRASSE

Madame le Professeur agrégé MOINADE

Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT

Doyen : G. MEYNIEL
Assesseur : M. COULET

Directeur Honoraire : M. MERLE
Professeurs Honoraires : MME BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER,
et POMMÉ

I. Professeurs titulaires :

MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie Médicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT. — Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-rhino-laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMEN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeur titulaire à titre personnel :

VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. Professeurs sans chaire :

MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
BERGER. — Chimie Analytique.
CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHÊNE-MARULLAZ. — Physiologie.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.

IV. Maîtres de Conférences agrégés :

M. BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
Mme GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
M. MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
Mme MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine Générale.
Mme POURRAT. — Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V. Agrégés :

MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail
FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
MERCIER. — Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pneumo-phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Attaché Principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6-6-1956).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0036

A MA FEMME

A MES FILLES : ISABELLE ET ANNE-LAURE

A MES PARENTS : le D^r et Madame PIERRE ARMAND

A MES GRANDS-PÈRES : le D^r MARC ARMAND (1875-1961)

le D^r ALEXANDRE GIRAUDOUX

A MES BEAUX-PARENTS : M. et Mme GUY BESSET

A MES FRÈRES ET SŒURS

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-45 et des T.O.E.
Officier des Palmes Académiques

*Avec nos respectueux remerciements
pour l'honneur qu'il nous a fait en accep-
tant de siéger à notre Jury de Thèse et
notre profonde reconnaissance pour l'en-
seignement reçu au cours de notre externat.*

Madame le Professeur Agrégé MOINADE

Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thé-
rapeutique)
Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu juger notre travail.
Hommage respectueux de notre vive recon-
naissance.*

Monsieur le Docteur ACHARD-VINCENT

Chargé d'un Cours de Dermatologie-Vénérologie
Médecin des Hôpitaux

*Qu'il reçoive ici l'assurance de notre
profonde gratitude pour l'enseignement
qu'il nous a dispensé.*

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

Hommages respectueux.

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT

Introduction

On a pu dire que l'étude pharmacodynamique d'une substance n'était jamais terminée. Il suffit, pour s'en rendre compte, d'observer que, tout récemment encore, des travaux originaux ont été consacrés à l'atropine, l'éphédrine, l'aspirine, etc. Certes, en ce qui concerne l'adrénaline, le cas est plus complexe encore puisqu'il s'agit d'une molécule qu'utilisent physiologistes et pharmacodynamistes.

C'est peut-être surtout la découverte de nouvelles techniques qui fait reconsidérer l'action de substances connues. Et c'est bien le cas des expérimentations dont nous allons exposer les résultats. Le procédé qui a été utilisé pour tenter de mieux connaître l'influence de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire a été mis au point à l'Institut Cardiologique de Royat et ce sont des expériences poursuivies dans cet établissement qui vont faire l'objet de notre propos. Y ont participé :

— Le Professeur Arnould et le Professeur Agrégé Boulangé de Nancy ;

— Le Professeur Agrégé Schaff de Strasbourg ;

— Madame Lavarenne, Chef de Travaux à la Faculté de Médecine de Lyon ;

— Notre camarade Billaud ;

— Notre Maître, le Professeur Duchêne-Marullaz, Directeur de l'Institut Cardiologique de Royat, a bien voulu nous faire bénéficier du travail de toute l'Équipe.

Dans une première partie, nous rappellerons les conclusions données par les différents auteurs qui se sont intéressés à cette question. Puis, dans une deuxième partie, ce sont les travaux originaux qui seront évoqués.

Influence de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire

Etat de la question.

Le nombre des travaux pharmacodynamiques consacrés à l'adrénaline est considérable. En 1956, Griffith, tentant de rassembler les éléments de la littérature concernant l'adrénaline, les sympathomimétiques et les sympatholytiques, analyse en trois gros volumes de très nombreux articles. Et cependant, on n'y rencontre que relativement peu d'éléments concernant l'influence de l'hormone médullosurrénale sur la conduction auriculo-ventriculaire. Cet effet de l'adrénaline est souvent passé sous silence dans les traités de Pharmacodynamie ou de Physiologie. C'est ainsi par exemple qu'on n'en trouve nulle trace dans l'article du spécialiste qu'était Tournade consacré, dans le « Traité de Physiologie normale et pathologique » de 1939, aux glandes surrénales. C'est ainsi encore que, dans la toute récente édition du Drill's : « Pharmacology in Medicine » de 1966, cet effet de l'épinéphrine n'est pas cité. Dans le traité de « Pharmacodynamie biochimique » on ne retrouve pas, dans le domaine « Adrénergique » traité par Bacq, allusion à un tel fait. Dans le précis de « Pharmacodynamie » de Valette en 1964, l'effet de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire paraît trop peu important pour être mentionné.

Bovet et Bovet-Nitti, dans leur ouvrage sur les médicaments du système nerveux végétatif, indiquent bien que « l'adrénaline abrège la conduction auriculo-ventriculaire et atténue le bloc qui apparaît dans les effets pathologiques, à la suite de la stimulation vagale ou de diverses intoxications » mais aucune référence n'est indiquée à ce sujet dans un livre remarquablement documenté et où les renvois bibliographiques sont très nombreux. Cette phrase est reprise à peu près mot à mot dans le traité de Goodman :

« The pharmacological basis of therapeutics » (3^e édition, 1955). Enfin, dans le manuel de pharmacologie de Hazard, Cheymol, Levy, Boissier et Lechat, on lit : « Sur le cœur *in situ*, on note une action dromotrope positive de l'adrénaline, rétablissant la conduction du faisceau de His. »

Cependant, si l'on veut résumer les notions classiques à ce sujet, on peut dire que sur le cœur énérvé, l'adrénaline diminue le temps de conduction auriculo-ventriculaire et par conséquent raccourcit l'espace P R de l'électrocardiogramme. Chez les sujets dont le cœur a conservé intacte son innervation parasympathique, l'adrénaline, par son effet hypertenseur, augmente l'emprise cardiomodératrice et donc va diminuer la conduction auriculo-ventriculaire. On conçoit alors que son emploi en thérapeutique humaine dans le Stokes-Adams ne soit pas indiqué.

Une telle conception s'est établie à la suite des travaux expérimentaux et cliniques que nous allons examiner.

Routier, en juin 1915, est l'un des premiers à expérimenter dans cette optique l'action de l'adrénaline sur le cœur de mammifère. Il signale, dans la dissociation auriculo-ventriculaire, artificiellement créée chez le chien par pincement du faisceau de His, un « déblocage » par l'adrénaline. Les constatations de Hardy et Houssay, deux années plus tard, infirment les conclusions de Routier. Ils constatent que, aussi bien chez le chien qu'en clinique humaine, l'adrénaline ne réduit pas le bloc cardiaque lorsqu'il existe une dissociation totale. « L'injection d'adrénaline augmente le rythme de l'oreillette et du ventricule mais agit séparément sur eux et ils gardent leur rythme indépendant dans les blocs totaux. » Arrigala, en 1919, dans six cas cliniques de dissociation auriculo-ventriculaire, parvient aux mêmes conclusions. Danielopolu et DalunESCO analysent en clinique des observations similaires, ils notent chez un sujet de 60 ans, en dissociation 2/1, après injection de 1,5 mg d'adrénaline, une augmentation du rythme auriculaire et ventriculaire importante, une diminution de la dissociation et l'apparition d'extrasystoles de différentes formes et variétés. Ils pensent que ces diverses constatations proviendraient de l'action excitante de l'adrénaline sur le sympathique : accélération auriculaire par le sympathique droit et accélération ventriculaire avec disparition de la dissociation par le sympathique gauche. Les extrasystoles proviendraient d'une hyperexcitabilité des centres hétérotropes par action du sympathique gauche. Ils concluent donc à l'intérêt que l'adrénaline peut présenter comme thérapeutique de la dissociation incomplète. Notons au passage la conception désormais abandonnée de l'effet

périphérique de l'adrénaline par l'intermédiaire obligatoire du système nerveux orthosympathique. Leurs études ont aussi porté sur plusieurs cas de blocs complets : ils notent une accélération auriculaire et ventriculaire indépendantes l'une de l'autre mais jamais de « déblocage » après adrénaline. Ils semblent donc en contradiction avec les constatations expérimentales de Routier. Cependant ils expliquent cette différence dans les réponses à l'adrénaline par une hypothèse se basant sur des idées que nous venons de voir révo-
lues.

L'augmentation du rythme proviendrait de l'excitation sympathique arrivant au ventricule par les plexus coronaires, alors que la voie de « déblocage » ne peut provenir que de l'action de l'adrénaline sur les éléments nerveux intrahisiens. Or, ces éléments nerveux chez le chien dont la cloison a été pincée sont moins compromis que chez les malades âgés et athéromateux où le bloc avait été observé et l'adrénaline peut alors restaurer la conduction. La conductibilité dans le cœur serait donc pour ces auteurs une fonction du sympathique intracardiaque, les filets sympathiques arrivant au ventricule par deux voies : intrahisienne pour la conduction ; extrahisienne par les plexus coronaires et autres pouvant agir directement sur le ventricule sans intermédiaire auriculo-ventriculaire.

Van Egmond, en 1920, étudie les effets de l'adrénaline sur le bloc cardiaque partiel artificiellement créé chez le lapin. Contrairement aux opinions précédemment émises par Routier chez le chien et par Dianelopou en clinique, il ne trouve que dans un seul cas après injection d'adrénaline une diminution de la dissociation auriculo-ventriculaire due au bloc, avec accroissement du rythme ventriculaire de 30 à 45 battements/minute. Dans tous les autres cas, il existe une accélération prépondérante du rythme auriculaire et beaucoup plus faiblement du ventricule. L'influence de l'adrénaline s'exercerait donc principalement sur le rythme du sinus.

Phear et Parkinson, en 1922, traitent plusieurs cas de syndromes de Stokes-Adams par de l'adrénaline en injection sous-cutanée. Ils constatent une diminution et même une abolition du bloc cardiaque et concluent à l'intérêt thérapeutique du produit. Funada, en 1926, note sur la grenouille que l'adrénaline raccourcit l'intervalle auriculo-ventriculaire après un ralentissement temporaire. Hume, au contraire, en 1928, sur des électrocardiogrammes après administration de 0,2, 0,3 mg d'adrénaline en intraveineux chez des sujets sains ou malades, met en évidence une dissociation auriculo-ventriculaire, des extrasystoles ventriculaires et

un flutter auriculaire. Employant de fortes doses chez l'animal, il obtient une fibrillation ventriculaire suivie de mort.

Gorski constate que l'excitabilité du cœur isolé est augmentée par injection préalable d'adrénaline avant son ablation.

Mais ce sont les diverses expériences de Petzetakis et ses collaborateurs, de 1926 à 1931, qui apportent une conception nouvelle, tendant à expliquer les contradictions précédentes. Les premiers ils remarquent que l'adrénaline possède une action amphotrope faite d'une première phase sympathicotrope suivie d'une phase vagotrope plus forte : baisse importante du rythme, troubles de l'excitabilité, troubles nets de la conduction auriculo-ventriculaire (ces différents troubles ne s'observent pas si l'adrénaline est injectée après atropine, celle-ci supprimant l'action vagotrope). L'effet obtenu est différent selon les doses d'adrénaline employées. Entre 1/50.000 et 1/2.000 de g/kg chez le lapin on observe, après une phase initiale de tachycardie, une baisse de plus en plus importante du rythme selon l'augmentation de la quantité d'adrénaline injectée, suivie de troubles de la conductibilité et de dissociation auriculo-ventriculaire. Ces différents troubles sont assez rapidement réversibles. Des doses de 0,001 à 0,0015 g/kg sont mortelles chez l'animal d'expérience : on observe une augmentation du rythme d'emblée, associée à des extrasystoles continues puis une fibrillation auriculaire suivie de tachycardie ventriculaire et de mort.

Les auteurs en concluent à la nocivité des injections d'adrénaline, surtout à doses fortes en intracardiaque, dans la réanimation. Il y a une effective reprise du rythme au début mais rapidement apparaît la phase vagotrope, particulièrement importante après anesthésie au chloroforme, qui potentialise l'action des vagues, ce qui expliquerait selon eux la syncope adrénalino-chloroformique.

Andrus et Martin, en 1927, parviennent aux mêmes conclusions. La stimulation des terminaisons nerveuses sympathiques après paralysie du vague accélère la transmission du processus d'excitation dans l'oreillette de chien. Par injection d'adrénaline, ils mettent en évidence la diminution de la période réfractaire.

Gilchrist, en 1933, reprend les études sur le bloc complet autrefois faites par Danielopolu et parvient à des conclusions différentes : L'adrénaline ralentit le rythme ventriculaire d'autant plus fortement que les doses d'adrénaline injectée augmentent (0,25 ml ; 0,50 ml ; 0,75 ml). La corrélation entre le rythme initial de l'oreillette et son augmentation après

adrénaline est moins évidente. Une réaction ventriculaire marquée paraît d'ailleurs limiter le réflexe de réponse auriculaire.

Okiyama, en 1933, comme Andrus et ses collaborateurs quelques années plus tôt, confirme que la période réfractaire chez le chien est diminuée par l'adrénaline.

Pour Bruenn, en 1937, les effets sur la conduction cardiaque varient selon la dose d'adrénaline injectée : de faibles doses en injection sous-cutanée diminuent la conduction dans cinq expériences. De grosses doses, souvent, par contre, l'augmentent.

Pour mettre en évidence cette action dromotrope positive de l'adrénaline déjà montrée par les auteurs précédents, Carlen et Katz, en 1939, induisent chez l'animal d'expérience une fibrillation auriculaire et la maintiennent faradiquement. Ils utilisent alors le rythme ventriculaire pour envisager les effets sur la conduction auriculo-ventriculaire. Il s'agit d'une méthode voisine de celle qui sera employée dans les expérimentations que nous avons à relater.

Par cette méthode, ils constatent que la stimulation sympathique accélère la conduction alors que la stimulation vagale la diminue. Par contre la stimulation simultanée ou successive du sympathique et du parasympathique donne une réponse additionnelle. De même l'acétylcholine présente un effet dromotrope négatif tandis que l'adrénaline accélère la conduction. La ressemblance des effets sur la conductivité auriculo-ventriculaire entre les stimulations vagales et les drogues cholinergiques d'une part, le sympathique et l'adrénaline d'autre part, laisse supposer que l'action des nerfs sur la conduction auriculo-ventriculaire est due à un médiateur chimique.

La même année, Gebhardt et Metzger étudient la période réfractaire relative dans le cycle cardiaque total. Ils la trouvent augmentée par l'adrénaline non affectée par le sympathol.

Decherd et Ruskin, en 1943, observent les propriétés de diverses drogues sur la conduction auriculo-ventriculaire chez l'homme : l'adrénaline à la dose de 0,5 ml en injection sous-cutanée montre un effet défini en ralentissant la conduction rétrograde (conduction d'un influx ayant son origine dans le tissu fonctionnel de l'atrium). La néosynéphrine (5 mg en sous-cutané l'augmente légèrement - les deux drogues employées ensemble raccourcissent légèrement la période réfractaire.

Lenel, en 1948, sur 9 chiens de 10 à 20 kilos anesthésiés à la morphine (1 mg/kg) et au chloralose (100 mg), étudie l'apparition et la prévention de la tachycardie ventriculaire adrénalinique. La vagotomie bilatérale pendant un paroxysme de tachycardie ventriculaire d'origine adrénalinique stoppe celle-ci en quelques battements. De plus, ni l'adrénaline ni la stimulation sympathique ne peuvent induire une tachycardie ventriculaire chez l'animal vagotomisé. Par contre, la stimulation vagale périphérique ou l'acétylcholine sont capables de provoquer une tachycardie ventriculaire après adrénaline. Le maintien d'une pression constante prévient l'apparition des rythmes ectopiques postadrénaliniques. Par contre, l'augmentation de pression entraîne la tachycardie ventriculaire.

Pour expliquer ces faits, l'auteur pense qu'il faut une augmentation d'irritabilité des pacemakers idio-ventriculaires couplée à une dépression des pacemakers sinusal et auriculo-ventriculaire pour réaliser une tachycardie ventriculaire : ainsi certains stimulants et l'élévation de pression augmentent les pacemakers ventriculaires. Le vague, l'acétylcholine inhibent les pacemakers plus hauts situés, provoquant une diminution du rythme sinusal et un bloc auriculo-ventriculaire. Ainsi, l'adrénaline seule ne donne pas de tachycardie ventriculaire si l'augmentation de pression sanguine est compensée par un stabilisateur de pression. Par contre, l'adrénaline avec stimulation vagale induit une tachycardie ventriculaire.

Schnur, en 1948, reprend les études de Phear et Parkinson sur l'intérêt de l'adrénaline dans le syndrome de Stokes-Adams. Chez un patient étudié, l'adrénaline a prévenu les attaques de Stokes-Adams et les arythmies qui les précipitent. L'auteur pense que les effets avantageux de l'adrénaline sur le flux coronaire, l'augmentation du rythme cardiaque, la diminution de la période diastolique, l'augmentation de la contractibilité compensent largement l'irritabilité myocardique.

Grenier et Garb, en 1950, observent que l'excitabilité du muscle papillaire est réduite par toutes les amines sympathomimétiques : adrénaline, noradrénaline, isopropyl-noradrénaline, éphédrine, propadrine, parédrine, néosynéphrine.

Au contraire, l'année suivante, Di Palma et Mascatello démontrent que l'excitabilité de l'atrium de chat ou du muscle papillaire est augmentée. La période réfractaire est diminuée.

Krayer, Mandoki et Mendez, en 1951, dans vingt expériences sur la préparation cœur-poumon de chien, en conditions standard de pression sanguine, à rythme constant, étudient les actions de l'adrénaline et veratramine sur les périodes réfractaires fonctionnelle et absolue de la « transmission auriculo-ventriculaire » et du temps de « propagation auriculo-ventriculaire ». L'adrénaline en perfusion de 0,1 à 0,6 microgramme par minute diminue les périodes réfractaires fonctionnelle et absolue et le temps de propagation auriculo-ventriculaire. La vératramine, à la dose de 0,1 à 2 microgrammes ne peut abolir les propriétés ainsi observées.

En 1952, Arora et ses collaborateurs étudient ces mêmes produits sur des chiens anesthésiés au dialuréthane chez lesquels ils établissent un rythme nodal en clampant l'aire du nœud sino-auriculaire. Ils observent que l'adrénaline et les amines sympathomimétiques augmentent l'activité nodale, bien que très souvent un pacemaker ectopique ait été activé. Cet effet est antagonisé par la vératramine qui diminue (à la dose de 0,01-0,1 mg/kg I.V.) la fréquence nodale et peut même arrêter temporairement les battements avec de plus fortes doses. Leurs résultats s'opposent donc à ceux de Krayer et ses collaborateurs mais leur matériel d'expérience était quelque peu différent.

Nathanson et Miller, la même année, comparent les effets de la noradrénaline, l'adrénaline et l'isoprénaline sur la fonction rythmique du cœur. La noradrénaline ne présente que peu d'action sur les rythmes, alors que l'isoprénaline agit fortement sur les centres auriculaires et sur le reste du tissu nodal. L'adrénaline stimule les deux étages, mais elle donne plus de rythmes ectopiques que l'isoprénaline. Les trois drogues augmentent l'excitabilité du muscle cardiaque. Il se dégage de cette étude que, dans le Stokes-Adams où l'arrêt cardiaque serait fréquemment dû à la fibrillation ventriculaire, l'emploi thérapeutique de la noradrénaline et de l'adrénaline serait dangereux. Par contre, l'isoprénaline présente un grand intérêt. On connaît d'ailleurs la fortune de ce dernier produit.

Siebens et ses collaborateurs, en 1953, sur des chiens anesthésiés au phénobarbital et dont les deux nerfs vagues ont été sectionnés, démontrent que l'adrénaline et la noradrénaline, utilisées à doses équivalentes, ont un effet qualitativement et quantitativement semblable sur le cœur.

Les deux agents augmentent également le rythme cardiaque. Ils peuvent induire une tachycardie ventriculaire. L'adrénaline cependant augmente plus la conduction auriculaire, ventriculaire et auriculo-ventriculaire que ne le fait

la noradrénaline. Les deux amines raccourcissent les périodes réfractaires absolue et relative de l'oreillette et du ventricule.

L'augmentation de l'excitabilité serait due à l'élévation du potassium sérique qui suit l'injection d'adrénaline. L'hépa-tectomie abolit ce changement du taux de potassium et diminue l'ampleur des changements de seuil produits par l'adrénaline.

Reprenant l'étude des effets de l'adrénaline chez le chien présentant un bloc cardiaque complet expérimental, Boyer, en 1958, les compare à l'action de la noradrénaline et de l'isoprénaline chez le même animal. Après injection de ces deux dernières drogues, le rythme ventriculaire est plus augmenté que par l'adrénaline. La noradrénaline, en outre, induit de plus fréquents battements ectopiques, particulièrement chez le chien anesthésié (chez trois chiens le pentobarbital a conditionné l'apparition définitive de tels battements ectopiques). Cela se produit très rarement avec l'isoprénaline. De telles conclusions, on peut le constater, sont parallèles à celles de Nathanson et Miller.

Guzman et de Léon, en 1959, étudient les effets cardiaques de l'adrénaline et la noradrénaline pendant l'acidose et l'hyperkaliémie expérimentales. Leurs recherches portent sur des chiens anesthésiés au pentobarbital (30 mg/kg) et en bloc auriculo-ventriculaire complet provoqué par injection de 2 à 4 ml de solution formolée à 10 % dans la partie supérieure du septum. Ils observent une baisse de l'effet inhibiteur des amines sur l'augmentation du rythme idio-ventriculaire apparu à l'acidose. Cette baisse est parallèle au degré d'acidose.

Pendant l'hyperkaliémie seule, s'il n'y a pas de changement significatif dans le pH, les amines ont leur effet habituel. La correction de l'acidose restaure l'action normale des amines sympathomimétiques.

Jarvinen, en 1960, étudie chez l'homme les effets d'apports massifs de la noradrénaline sur l'électrocardiogramme et en particulier sur la prolongation de l'intervalle PQ. Il obtient un ralentissement pathologique de cet intervalle chez quatre patients.

Nickerson, l'année suivante, recherche les possibilités de blocage par les sympatholytiques des effets inotrope et chronotrope positifs du myocarde de mammifère dus à l'adrénaline. Ses expériences mettent en évidence que le maximum

des doses tolérées de Dibénamine, Dibenzylène, Azapétine, Piperoxane (933 F), Hydergine, ne dépriment pas les réponses adrénaliniques, sauf dans les préparations où une baisse importante de la calcémie se produirait. Par conséquent les classiques agents adrénalinobloquants, c'est-à-dire α , n'affectent pas les réponses du cœur aux stimuli adrénergiques.

La même année, Moran et Perkins font des expériences similaires pour essayer de clarifier ce sujet très controversé de l'action réelle des divers composés bloquant les récepteurs adrénergiques α (alcaloïdes de l'ergot, phénoxybenzamine, dibénamine, phentolamine) sur les effets cardiaques des stimuli adrénergiques. Ils rapportent que Cotten et ses collaborateurs avaient conclu que la phénoxybenzamine, la phentolamine provoquaient un blocage complet, alors que le piperoxane, l'azapétine et l'hydergine ne donnaient qu'un blocage partiel.

Ils indiquent que Serin avait cité un blocage des effets inotrope et chronotrope positif de l'adrénaline (mais pas de la noradrénaline) dans le cœur isolé de rat par la Dibénamine et le 933 F.

Moran et Perkins, déjà en 1958, avaient décrit les propriétés du dichloroisoprotérénol premier agent bloquant les récepteurs adrénergiques β . Dans leur étude de 1960 sur des chiens anesthésiés au pentobarbital avec vagotomie cervicale bilatérale, ils injectent de l'adrénaline avant et après des agents bloquants α (phénoxybenzamine, phentolamine, chlorpromazine et dihydroergotamine) et concluent, comme l'avait fait Nickerson, que leur action sur les effets inotrope et chronotrope positifs du cœur, dus aux stimuli adrénergiques, ne semble pas évidente.

L'action cardiaque de l'adrénaline sur le chien en hypothermie profonde a été recherchée en 1963 par Malmejac. L'adrénaline, chez le chien dont la température centrale a été abaissée à 19-20°, employée à doses physiologiques en injection intraveineuse continue, a une influence prépondérante sur le tonus myocardique et la commande sinusale. Le cœur s'accélère modérément, la commande sinusale reste prédominante.

Et sous l'influence de doses plus élevées d'adrénaline, des réponses auriculaires puis ventriculaires anormales se produisent (arythmies extrasystoliques). Elles sont bientôt suivies de l'installation de rythmes à commande auriculaire puis ventriculaire (rythmes autonomes). Dans ce dernier cas, le pacemaker sinusal conserve une activité rythmique indé-

pendante dont l'influence reste généralement limitée à l'étage auriculaire.

Lenyel, en 1963, étudie les modifications électrocardiographiques après injection d'adrénaline, et recherche la relation existant entre ces modifications et la quantité d'adrénaline injectée. Il en conclut que les changements électrocardiographiques après adrénaline ne proviennent pas directement de la quantité d'adrénaline, mais sont plutôt liés à l'augmentation de la pression sanguine. Comme l'augmentation de pression dépend de la sensibilité du système neurovégétatif, l'adrénaline produirait des changements électrocardiographiques par action sur le système neurovégétatif.

Mendez, Joak-Han et Moe, en 1964, comparent les effets de l'adrénaline et de la stimulation vagale sur les périodes réfractaires du nœud auriculo-ventriculaire et du faisceau de His. Des cœurs de chiens ont été munis d'électrodes exploratrices et stimulatrices, placées d'une part sur l'atrium droit et d'autre part sur la portion proximale du faisceau de His. L'intervalle minimum entre deux réponses au niveau du faisceau de His, provenant de l'atrium, fut déterminé, et la récupération d'excitabilité du faisceau fut directement mesurée à la même fréquence conductrice de base. Il se dégage de cette étude que, en l'absence d'influence autonome, l'intervalle minimum entre deux réponses dans le faisceau de His propagées à partir de l'atrium fut plus long que la période réfractaire totale (absolue + relative) du faisceau. L'hypothèse qu'une baisse du potentiel d'action des éléments plus bas situés du nœud serait responsable d'important retard ou de bloc de l'activité du faisceau n'a pas été confirmée par les expériences entreprises.

Durant une stimulation vagale, la reprise de l'excitabilité du faisceau et son seuil diastolique ne furent pas modifiés, mais la période réfractaire fonctionnelle de l'atrium au faisceau de His fut augmentée. De plus, pendant l'administration d'adrénaline, il fut possible de montrer que la période réfractaire fonctionnelle de l'atrium au faisceau de His était égale à la période fonctionnelle du faisceau de His estimée par stimulation directe du nœud par de forts chocs électriques.

Ces résultats suggèrent qu'en l'absence d'influence autonome et durant la stimulation vagale, le point critique de la propagation auriculo-ventriculaire est localisé dans le nœud auriculo-ventriculaire plutôt qu'à la jonction du nœud et du faisceau de His. Sous de fortes influences adrénérgiques, la période réfractaire fonctionnelle du faisceau peut être un facteur freinateur dans la propagation des impulsions de l'atrium au faisceau de His.

La même année Mendez, dans une autre série d'expériences, recherche quelle est l'action de l'adrénaline sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Sur des chiens dont le cœur est énérvé, après injection d'adrénaline (1 à 3 mg/kg), il note une accélération marquée du rythme et une réduction du temps de conduction intraventriculaire (les mêmes doses injectées dans l'aorte descendante provoquent une action chronotrope positive, mais l'action dromotrope reste inchangée).

L'éviscération ne modifie pas cet effet dromotrope positif tant que l'artère hépatique est intacte. Si elle est occluse, il se produit une baisse de l'effet dromotrope de l'adrénaline, sans que l'effet chronotrope ne soit modifié. Ce temps d'effet dromotrope positif correspond à la durée de l'action kaliémique de l'adrénaline. L'effet de l'adrénaline, dans le cœur *in situ*, sur la conduction intraventriculaire, serait le résultat d'une action indirecte à travers la libération de K par le foie (après S Y 28, 1 mg/kg d'adrénaline ne donne plus ni augmentation de K ni effet dromotrope positif).

Moore et Morse, également en 1964, étudient les phénomènes de sensibilisation du cœur aux amines sympathomimétiques par les anesthésiques hydrocarbonés. La fibrillation ventriculaire après chloroforme a déjà été étudiée à plusieurs reprises. Plus récemment, des arythmies cardiaques après de petites doses de sympathomimétiques, en présence de cyclopropane, ont été mises en évidence.

Ces arythmies sont couplées : rythmes bigeminés et tachycardies monofocales qui prendraient origine dans le nœud auriculo-ventriculaire et le faisceau de His. Ils proviendraient de l'augmentation de l'activité pacemaker dans le système de conduction ventriculaire.

Garnier, la même année, sur le cœur de rat et de cobaye, observe les effets de l'adrénaline dans l'activité électrique en milieu normal et privé de calcium et magnésium. En milieu normal, il note une augmentation de la contractibilité, puis augmentation de la vitesse de repolarisation, entraînant une chute du potentiel d'action. En milieu sans calcium ni magnésium, l'allongement de la réponse électrique dans un deuxième temps, après adrénaline, provient de ce que la perméabilité au potassium, déjà faible en milieu sans calcium ni magnésium, est encore abaissée par l'adrénaline.

Bogaert étudie les mécanismes adrénérgiques du cœur de chien. Par administration de drogues bloquant la jonction ganglionnaire, il établit que l'augmentation de rythme car-

diague provoquée par stimulation électrique préganglionnaire est inhibée. Au contraire, l'augmentation de rythme réalisée par stimulation postganglionnaire reste inchangée après blocage ganglionnaire sauf une légère chute après vingt minutes. Les réponses à la stimulation postganglionnaire des fibres cardioaccéléatrices appliquée de 5 à 120 minutes après injection d'inhibiteurs de la cholinestérase, furent trouvées inchangées en comparaison aux réponses de contrôle.

Cette expérience montre que l'inhibition de la cholinestérase ne modifie pas l'augmentation de rythme ventriculaire qui apparaît après stimulation électrique des fibres cardioaccéléatrices postganglionnaires chez le chien atropinisé.

Erlij recherche quelle est l'action de l'adrénaline sur la fréquence cardiaque, la période réfractaire atrio-ventriculaire et la conduction intraventriculaire chez le chien. Il observe une augmentation du rythme, un raccourcissement de la période réfractaire et de la conduction intraventriculaire chez le chien à cœur énervé. L'hydergine supprime ces effets.

Lister et Stein, en 1965, étudient la conduction auriculo-ventriculaire chez l'homme. Ils mettent en évidence un raccourcissement de P R après une augmentation de rythme cardiaque induite par des stimuli neurohumoraux, les amines sympathomimétiques et l'atropine. Chez l'animal d'expérience, quand le rythme du cœur est augmenté par stimulation électrique de l'atrium, il y a, au contraire, une prolongation de l'espace P R. Le complexe QRS reste normal. Au repos, après stimulation, l'espace P R augmente progressivement, mais il ne se produit pas de bloc. Pendant l'exercice, on note un raccourcissement de P R. L'isoprotérénol et l'atropine produisent un raccourcissement de P R.

Les auteurs concluent qu'il y a équilibre entre le rythme cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Quand le rythme cardiaque est augmenté par des stimuli neurohumoraux, il y a un raccourcissement correspondant de la conduction auriculo-ventriculaire. Quand le rythme cardiaque est augmenté par des stimulations artificielles de l'atrium, il y a augmentation progressive du temps de conduction et éventuellement blocage au niveau de la région auriculo-ventriculaire.

Recherches originales

A. — Influence de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire

L'expérimentation dont nous avons à rapporter les résultats a commencé en 1961 à l'Institut de Recherches Cardiológicas de Royat. Le professeur Arnould, alors directeur adjoint de cet établissement, a mis au point une technique originale permettant d'étudier *in vivo* par un procédé simple les possibilités de perméabilité des voies de la conduction auriculo-ventriculaire. Les recherches poursuivies ultérieurement sur le même principe ont été consacrées tout d'abord aux effets de l'innervation cardioaccélétratrice, de l'adrénaline, puis à ceux d'un certain nombre d'agents pharmacodynamiques.

Méthode d'étude.

Cette méthode consiste à entraîner électriquement l'oreillette chez un animal à thorax ouvert et, en augmentant par paliers successifs la fréquence de stimulation, à rechercher quelle est la fréquence auriculaire maxima que le ventricule peut suivre coup par coup. Cette fréquence que l'on peut désigner sous le terme de « fréquence ventriculaire maxima », une fois dépassée, apparaissent des périodes de Luciani Wenckebach de plus en plus courtes, puis un bloc auriculo-ventriculaire incomplet.

Au cours des premières recherches, les animaux étaient tout d'abord décérébrés sous anesthésie volatile : un mélange d'alcool, chloroforme et éther était utilisé pour cela. Le thorax était ensuite ouvert par résection des quatrième et cinquième côtes. Puis le cœur était énnervé. Un tel résultat était obtenu par l'ablation des ganglions stellaires, permet-

tant ainsi d'interrompre les voies cardioaccélératrices. Le parasympathique était éliminé par injection intraveineuse d'atropine de 0,2 milligramme par kilo. L'oreillette était entraînée par les impulsions rectangulaires d'une neurostimulation Racia, appliquée par l'intermédiaire d'une électrode bipolaire à succion placée le plus souvent sur l'auricule.

Un inscripteur à encre à deux pistes, relié à deux amplificateurs, permettait d'inscrire en deux tracés superposés, d'une part les stimulations délivrées, d'autre part l'électrocardiogramme recueilli en général entre une électrode hameçon enfoncée dans le ventricule, et une électrode indifférente piquée dans le dos en une position déterminée par tâtonnement, de façon à réduire au maximum les artéfacts de stimulation sur l'électrocardiogramme. Simultanément on enregistrait, sur un kymographe, à noir de fumée, la pression artérielle et les battements ventriculaires, ceux-ci grâce à une pince myocardiographique de Chauveau.

Les années suivantes, cette méthode s'est peu à peu améliorée. Le stimulateur initialement utilisé a été remplacé par un appareil Braun, dans lequel il était beaucoup plus facile d'agir de façon progressive sur la fréquence de stimulation puisqu'on pouvait augmenter de façon suffisamment précise d'une unité à la fois.

A la pince myocardiographique de Chauveau, dont la pose n'allait pas sans inconvénient puisqu'elle consiste, on le sait, en une tige introduite dans le cœur et un tambour enregistreur, on a substitué une jauge de contrainte cousue sur le ventricule.

L'électrode à succion possédait le désavantage de se décrocher parfois au cours des entraînements. Lui ont succédé deux électrodes hameçons piquées dans l'oreillette. L'électrocardiogramme a été enregistré en D2, l'interposition d'un transformateur d'isolement permettait au tracé électrique de ne pas être perturbé lors de la stimulation, tout en laissant apparaître le témoignage graphique du stimulus.

Toutes les courbes s'inscrivaient sur un dynographe Beckman, ce qui rendait possible à un même opérateur de suivre l'ensemble du déroulement des différents tracés. En effet, précédemment, il était nécessaire de surveiller à la fois l'électrocardiogramme et le tracé kymographique se déroulant sur deux appareils différents. Par ailleurs, on le conçoit, les modifications de la fonction inotrope sont beaucoup mieux transmises par la jauge de contrainte que par la pince myocardiographique.

Ensuite, l'utilisation d'animaux décérébrés, qui avait été utile pour mieux comprendre les effets de l'innervation cardioaccélétratrice sur le cœur, objet de publications que nous n'avons pas à rapporter ici, n'a plus été systématique. Les expérimentateurs se sont le plus souvent contentés d'employer des animaux chloralosés.

Enfin, dans un certain nombre d'essais, comme nous le verrons, les voies cardioaccélétratrices ont été respectées. Par contre, jamais les essais n'ont été poursuivis sur des sujets non atropinés. Il a été jugé que, comme cela était évoqué lors de l'aperçu de nos connaissances sur le problème, l'hypertension adrénalinique entraînerait une mise en jeu intensifiée de l'innervation cardiomodératrice, et par conséquent un effet dromotrope négatif.

I. — EFFET DROMOTROPE POSITIF DE L'ADRÉNALINE EN PRÉSENCE DE L'INNERVATION CARDIOACCÉLÉTRATRICE.

Chez huit chiens chloralosés, les effets de l'adrénaline sur la fréquence cardiaque spontanée, la force des contractions et la fréquence ventriculaire maxima possible sous stimulation auriculaire, ont été étudiés. Des entraînements auriculaires ont été réalisés à plusieurs reprises, puis des perfusions d'adrénaline ont été mises en œuvre à la dose d'un ou deux microgrammes par kilo par minute. Les résultats obtenus se trouvent dans le tableau ci-dessous (n° I).

Comme on le remarque, l'adrénaline a, dans ces cas, entraîné une accélération non négligeable puisque l'on passe d'une moyenne de 166 à 211 systoles/minute. La force des contractions est constamment très augmentée étant donné que la valeur moyenne, donnée par la jauge de contrainte, s'élève de 15 millimètres $\pm$ 2,5 à 27 millimètres $\pm$ 3,8. Par contre, il n'existe pas, dans la plupart des expériences regardées individuellement, et dans aucune si l'on considère les résultats globaux, de modifications de la fréquence ventriculaire maxima. Autrement dit, dans ces conditions expérimentales, l'adrénaline exerçant des effets chronotrope et inotrope positifs indiscutables est dénuée de tout effet dromotrope.

II. — EFFET DROMOTROPE POSITIF DE L'ADRÉNALINE EN ABSENCE D'INNERVATION CARDIOACCÉLÉTRATRICE.

Les résultats qui viennent d'être rapportés et ont fait l'objet d'expérimentations réalisées en 1965, sont en opposition avec les premiers essais qui avaient été poursuivis initialement en 1961 et 1962. En effet, à cette époque, les chiens

TABLEAU I

Chiens	Doses	Fréquence spontanée		Amplitudes		Fréquence ventriculaire maxima	
		Témoin	Sous Adréna line	Témoin	Sous Adréna line	Témoin	Sous Adréna line
2	2 µg/kg	168	220	16	40	359	350
3	1 —	165	190	9	24	364	324
4	2 —	150	240	12	27	328	366
5	1 —	153	192	12	23	324	316
6	1 —	140	160	20	24	330	320
7	2 —	130	160	17	25	330	330
8	1 —	190	210	18	27	357	357
9	2 —	170	245	15	37	353	359
10	2 —	190	210	18	21	450	465
11	2 —	190	210	18	21	450	450
12	2 —	155	240	13	26	347	343
13	2 —	180	230	14	27	328	341
14	2 —	180	230	14	27	331	347
Moyennes		166 ± 16,1	211 ± 21,8	15 ± 2,5	27 ± 3,8	358 ± 29,6	359 ± 31,3

décérébrés avaient tous systématiquement subi une énérvation cardiaque. L'adrénaline avait été introduite à la dose d'un et cinq milligrammes par kilo par minute. Ce sont les résultats contenus dans le tableau II

Dans ces conditions, chiens décérébrés à cœur énérvé, on le voit, la perfusion d'adrénaline a amené une accélération de la fréquence cardiaque spontanée de 39 % par rapport à la fréquence sinusale autonome et la fréquence ventriculaire maxima a été portée d'une moyenne de 222 à une moyenne de 362.

L'adrénaline est donc susceptible, dans certaines conditions, de manifester un effet *dromotrope positif* important.

Cette discordance de résultats nécessitait un complément de recherches. C'est pourquoi, en 1965, une comparaison systématique a été réalisée sur les effets de l'adrénaline suivant la présence ou l'absence de l'innervation cardioaccélévatrice. La première partie de ce travail a été donnée dans le tableau I qui comprend les valeurs enregistrées chez le chien à stellaires intacts. Le tableau III qui va suivre résume les valeurs acquises après bistellectomie au cours d'une même série expérimentale.

Deux sujets, les animaux 8 et 9, ont subi des perfusions d'adrénaline avant puis après bistellectomie.

La lecture de ce tableau, réalisée en comparaison avec celle du premier, appelle quelques réflexions. D'abord on remarque que la bistellectomie n'a pas modifié chez ces chiens pourtant atropinés la valeur de la fréquence spontanée. Elle est de $166 \pm 16,1$ systoles par minute avant l'intervention et de $167 \pm 22,6$ systoles après l'interruption des voies cardioaccélévatrices. C'est indiscutablement là qu'intervient le chloralose puisque ce narcotique déprime le tonus cardioaccélévateur [Jourdan, Duchêne-Marullaz et Leusen (1952)]. Chez le chien éveillé, l'élimination des voies cardio-modératrices par l'atropine porte, en moyenne, la fréquence cardiaque à 250 systoles par minute. Par contre, si la même épreuve est réalisée sur des animaux chloralosés, on ne remarque plus qu'une modeste, voire inexistante accélération.

L'effet chronotrope positif de l'adrénaline chez ces animaux bistellectomisés est plus marqué que précédemment : 37 % au lieu de 27 %. Cela est conforme à la notion classique selon laquelle les organes énérvés répondent plus nettement à l'adrénaline.

TABLEAU II

Date	Cœur sinusal autonome		Sous Adrénaline		
	Fréquence spontanée	Fréquence ventriculaire maxima	Dose en $\mu\text{g/kg/mn}$	Fréquence spontanée	Fréquence ventriculaire maxima
29-8-61	160	250	5	210	335
31-8-61	130	210	5	230	315
6-9-61	180	325	5	240	420
19-9-61	110	225	1	180	265
20-9-61	180	295	1	270	420
21-9-61	150	270	1	210	365
22-9-61	155	260	1	230	390
28-8-62	210	335	1	240	365
3-9-62	155	310	1	185	365
4-9-62	170	335	1	225	380
Moyennes	160 ± 22	$281 \pm 38,5$		$222 \pm 20,6$	362 ± 34

TABLEAU III

Chiens	Doses	Fréquence spontanée		Amplitudes		Fréquence ventriculaire maxima	
		Témoins	Sous Adrénaline	Témoins	Sous Adrénaline	Témoins	Sous Adrénaline
8	2 µg/kg	130	230	4	25	286	324
9	2 —	150	200	9	23	273	337
14	2 —	140	260	7	28	194	333
15	2 —	193	220	28	50	262	335
16	2 —	170	220	10	25	330	435
17	2 —	210	270	15	39	310	408
19	2 —	135	192	21	51	300	390
26	2 —	192	280	9	29	312	380
27	2 —	170	190	10	28	245	318
28	2 —	180	240	6	20	277	353
Moyennes		167 ± 22,6	230 ± 25,8	12 ± 5,7	32 ± 9	279 ± 28,7	362 ± 33,7

En ce qui concerne la fonction inotrope positive, on s'aperçoit, pour les deux chiens qui font partie des deux séries, que l'ablation des ganglions stellaires a nettement réduit la force des contractions. L'injection d'adrénaline, non seulement la restaure, mais l'augmente considérablement. La fonction inotrope passe de 80 à 166 % et la remarque précédente peut également s'appliquer à ce propos.

Enfin il importe de souligner combien l'interruption des voies cardioaccélévatrices diminue la fonction dromotrope. La fréquence ventriculaire n'est plus, en moyenne, que de 279 contre 358 en présence des stellaires. C'est la confirmation de l'existence d'une action permanente qu'exerce le système orthosympathique pour faciliter la conduction auriculoventriculaire.

Et il ne semble pas, mais des recherches complémentaires seront nécessaires pour le préciser, que ce tonus cardioaccélévateur dans sa fonction dromotrope soit déprimé par le chloralose comme l'est la fonction chronotrope de ce même tonus.

Ce n'est d'ailleurs pas le seul point qui oppose l'influence cardioaccélévatrice sur la fréquence et la conduction auriculo-ventriculaire. En effet, il suffit d'enlever le ganglion stellaire droit pour supprimer entièrement l'action permanente accélévatrice des centres nerveux sur le cœur. Si on réalise l'épreuve à l'atropine (Duchêne-Marullaz et Arnould, 1960) chez des chiens dont le stellaire droit a été enlevé, la tachycardie est beaucoup plus modeste que chez l'animal entier. Par contre, la stellectomie gauche ne change rien aux chiffres donnés après suppression de l'innervation cardiomodératrice par le vagolytique.

Pour la fonction dromotrope, l'effet facilitant qui est réalisé par le système orthosympathique, l'est de façon à peu près égale par les deux formations symétriques. Que l'on interrompe les voies cardioaccélévatrices droite ou gauche, on a chaque fois une diminution des possibilités ventriculaires à suivre les stimulations imposées à l'oreille mais il faut enlever les deux formations pour avoir un abaissement important (Duchêne-Marullaz, Arnould, Boulangé, Schaff, 1963). C'est bien le cas des expérimentations dont les résultats ont été rapportés dans le tableau III.

Dans ces nouvelles conditions, l'adrénaline va posséder un effet dromotrope positif puisque l'on passe de 279 $\pm$ 28,7 à 362 $\pm$ 33,7 systoles par minute. Il est curieux de remarquer que ce chiffre de 362 est le même que la valeur moyenne obtenue au cours des expérimentations dont les dates sont citées dans le tableau n° II.

La conclusion que l'on peut tirer de cette expérimentation est que, si l'adrénaline n'est pas susceptible d'augmenter la conduction auriculo-ventriculaire, c'est que celle-ci est déjà facilitée au maximum par l'innervation orthosympathique et qu'on est arrivé là à un plafond de perméabilité que les substances sympathomimétiques ne sont pas capables de dépasser.

Une observation comparable avait été faite pour l'effet chronotrope chez le chien, sur lequel l'élimination de l'innervation cardiomodératrice par l'atropine porte la fréquence cardiaque à 250 par minute. Il n'est pas possible d'obtenir une augmentation supplémentaire tout au moins en rythme sinusal : il s'agit d'un plafond d'accélération possible (Duchêne-Marullaz, 1953).

En tout état de cause, il faut souligner combien les possibilités de passage dans les voies de conduction auriculo-ventriculaire sont toujours très nettement supérieures à la fréquence sinusale. Il existe une marge de sécurité considérable et d'ailleurs, lorsque cette marge est dépassée, cela ne se traduit que par un bloc auriculo-ventriculaire incomplet et intermittent.

B. — Influence de sympatholytiques sur l'effet dromotrope de l'adrénaline

Ainsi il est possible de mettre en évidence la facilitation que réalise l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire chez le chien dont le cœur a été préalablement éterné. Dans quelle mesure cette action sympathomimétique va-t-elle être modifiée par des agents bloquant les récepteurs adrénergiques ? C'est ce problème déjà évoqué et controversé, nous l'avons vu, qui va être maintenant envisagé. En effet, si pour certains les agents bloquant les récepteurs α inhibent les effets de l'adrénaline (Cotten, 1951 ; Serin, 1952), ce fait n'est pas admis par Moran et Perkins (1960). Plusieurs sympatholytiques ont été utilisés mais certains très occasionnellement. Ont été envisagées tour à tour des substances pharmacodynamiques capables de se fixer sur les récepteurs adrénergiques α et β . Parmi les premières, le 883 F a été employé seulement chez deux sujets mais toute une série expérimentale comprenant 12 chiens a été réalisée avec la phénotalamine.

Trois agents bloquant les récepteurs adrénergiques β ont été utilisés. Il s'agit surtout du dichloroisoprotérénol ou D.C.I. et du propanolol. Avec le pronéthanolol, les résultats que nous possédons sont fragmentaires puisque nous ne pouvons faire état que de quatre essais.

I. — AGENTS BLOQUANT LES RÉCEPTEURS ADRENERGIQUES α .

La plupart des essais dans ce domaine ont été réalisés avec la phénotalamine, médicament largement commercialisé sous le nom de Régitine. Il est plus généralement admis que les agents bloquant les récepteurs adrénergiques α ne modifient pas les effets chronotrope ou inotrope des stimuli adrénergiques, qu'ils soient d'origine nerveuse, hormonale ou pharmacodynamique.

Cependant, la littérature au sujet de la phentolamine n'apporte pas de conclusions formelles. Si, pour Grass, Tripod et Meier, ce sympatholytique ne modifie pas la tachycardie adrénalinique chez le chien entier, il en serait différemment sur le cœur isolé de grenouille ou de lapin.

Pour Baïssset et Boer, un milligramme par kilo de Régistine réduit considérablement l'accélération provoquée par la stimulation des voies cardioaccéléatrices.

Pour Duchêne-Marullaz, Schaff et Billaud, la phentolamine ne modifie pas le tonus cardioaccélérateur mis en évidence chez le chien par injection d'atropine.

Les résultats acquis avec ce produit sont contenus dans le tableau n° IV.

On y trouve successivement les valeurs témoins de la fréquence cardiaque spontanée, la force des contractions et la conduction auriculo-ventriculaire, les résultats acquis sous perfusion d'adrénaline à 2 γ par kilo par minute et enfin les valeurs obtenues pendant une même perfusion mais après injection de phentolamine à la dose de 1 milligramme par kilo.

La moyenne des fréquences spontanées était de 167 systoles par minute $\pm$ 22,8. Sous l'influence de l'adrénaline ce chiffre est porté à 230 $\pm$ 21,3. Il s'agit donc d'une augmentation de 38 %.

Après phentolamine, la tachycardie est de 214 $\pm$ 30 systoles par minute. L'accélération n'est plus que de 28 % mais il faut considérer l'importance des écarts individuels.

D'ailleurs si on se livre à des calculs statistiques on s'aperçoit que cet abaissement n'est pas si significatif, P étant compris entre 0,20 et 0,30.

Après introduction du sympatholytique, la force des contractions est un peu moins nettement augmentée : de 11 millimètres $\pm$ 4,9 chez les témoins, de 31 $\pm$ 8,6 sous adrénaline, on passe à 25 $\pm$ 8,6. Si bien que l'effet inotrope de l'adrénaline, d'abord augmenté de 180 %, ne l'est plus que de 127 %.

Mais, là encore, il ne s'agit pas de valeurs significatives. Il faut d'ailleurs remarquer que l'agent bloquant adrénergique α inversant les effets vasoconstricteurs de l'adrénaline

TABLEAU IV

**INFLUENCE DE LA PHENTOLAMINE SUR LES EFFETS CARDIAQUES
DE L'ADRENALINE**

N° de l'expérience	Effet chronotrope			Effet inotrope			Effet dromotrope		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
61.1	165	210	165				250	335	300
61.2	135	230	195				210	315	315
61.3	130	240	260				325	410	410
65.8	130	230	190	4	25	16	286	324	316
65.9	160	220	220	7	23	17	273	337	347
65.14	140	190	160	5	25	12	194	333	303
65.15	190	220	220	22	48	36	262	335	217
65.16	175	220	220	10	25	18	310	435	380
65.17	225	270	240	13	34	28	300	400	373
65.19	132	192	180	20	51	40	300	390	359
65.26	186	282	252	9	29	29	312	380	380
66.23	1801	255	270	9	22	32	316	380	385
Moyenne.	167 ± 22,8	230 ± 21,3	214 ± 30,3	11 ± 4,9	31 ± 8,6	25 ± 8,6	279 ± 33,7	365 ± 34,7	340 ± 41,9

1 : Témoin.
2 : Effets de l'adrénaline.
3 : Effets de l'adrénaline après Phentolamine.

TABLEAU VI

INFLUENCE DU PROPRANOLOL SUR LES EFFETS CARDIAQUES DE L'ADRENALINE

N° de l'expérience	Effet chronotrope			Effet inotrope			Effet dromotrope		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
66.4	145	275	170	23	31	3	267	380	231
66.8	130	170	130	17	40	20	230	316	286
66.9	160	190	140	18	25	2	312	373	185
66.10 ...	140	180	130	14	25	12	279	319	225
66.12 ...	180	230	140	5	4	4	286	333	200
66.13 ...	180	190	160	11,5	5	5	312	385	260
66.14 ...	180	240	160	20	46	10	285	353	244
66.17 ...	170	260	135	13	52	37	326	395	261
66.26 ...	160	250	135	16	11	24	268	280	189
66.37 ...	160	245	155	6	10	17	291	390	259
Moyennes	161 ± 13,7	223 ± 32,4	146 ± 12,7	14 ± 4,5	25 ± 13,9	13 ± 8,8	286 ± 19,8	352 ± 32,4	234 ± 28

1 : Témoin.

2 : Effets de l'adrénaline.

3 : Effets du propranolol.

b. Le propranolol a fait l'objet de très nombreux travaux ces deux dernières années. Il est dès maintenant très largement utilisé en thérapeutique humaine. Dans ce travail, il a été employé à la dose de 2,5 milligrammes par kilo. Le résultat obtenu se trouve dans le tableau VI.

On relève un antagonisme de propranolol vis-à-vis des différentes propriétés exaltées par l'adrénaline. Non seulement l'effet chronotrope est entièrement lysé mais encore, après blocage des récepteurs adrénergiques β , le chiffre moyen de la fréquence spontanée s'abaisse au-dessous de la valeur témoin.

$161 \pm 13,7$ est la valeur moyenne du nombre de systoles par minute témoin, $146 \pm 12,7$ est le chiffre enregistré sous adrénaline après propranolol. Autrement dit, si l'adrénaline a été capable tout d'abord d'élever de 39 % la fréquence cardiaque, l'hormone n'a plus aucun effet après propranolol, le rythme de base étant abaissé de 9 %. Cependant ce résultat est à opposer aux constatations faites à propos de l'action du propranolol sur la fréquence cardiaque chez le chien au repos. En effet, dans les conditions d'enregistrement par télémetrie, le propranolol ne modifie pas la fréquence cardiaque. Le système orthosympathique et la médullosurrénale ne jouent donc aucun rôle dans la fréquence cardiaque du chien au repos. D'ailleurs la bistellectomie aseptique n'a, elle non plus, aucun effet.

On peut alors supposer que dans les conditions où les expériences relatées ici ont été réalisées, il existe une certaine adrénalinosecrétion due aux conditions opératoires : narcose, ouverture du thorax, respiration artificielle.

Si nous envisageons maintenant les effets globaux sur la fonction inotrope on constate une disparition de l'influence de l'adrénaline, la hauteur de contraction étant de $14 \pm 4,5$ chez le témoin, passe à $25 \pm 13,9$ sous adrénaline pour redescendre à $13 \pm 8,8$ après propranolol. Mais si l'on considère les résultats individuels des dix expériences réalisées, on s'aperçoit qu'il existe des modifications variables, les effets de l'adrénaline sur la force de contraction étant très inégalement influencés par le sympatholytique. Cela explique que les calculs statistiques donnent une probabilité comprise entre 0,05 et 0,1 seulement. Ce résultat est en accord avec des observations faites par d'autres auteurs.

Enfin, examinons l'effet dromotrope. Les valeurs témoins sont de $286 \pm 19,8$. Sous l'influence de l'adrénaline, nous passons à $352 \pm 32,4$ comme valeur de la fréquence ventriculaire maximum, chiffre encore une fois peu différent de ceux

précédemment observés. Après propranolol, les valeurs ne sont plus que de 234 ± 28 systoles par minute, c'est-à-dire une baisse de 18 % par rapport à la valeur témoin.

On est donc en droit d'admettre, soit que le propranolol va par lui-même abaisser la conduction auriculo-ventriculaire comme il déprime la force des contractions myocardiques, soit que ce sont les conditions de travail qui, là aussi, entraînent une sécrétion d'adrénaline et que les valeurs témoins sont élevées justement par l'intervention des catécholamines.

Cette seconde hypothèse n'est pas inconcevable, l'entraînement auriculaire tel qu'il est réalisé du fait de la tachycardie parfois considérable observée, hors de proportion avec des valeurs physiologiques, entraîne une légère hypotension. Celle-ci peut donc fort bien être génératrice d'adréalinosecrétion. Cependant si cette deuxième explication était seule et entièrement valable, ce qui n'est pas démontré, l'intervention de l'adrénaline endogène serait relativement peu importante puisque les chiffres obtenus ne sont que légèrement inférieurs aux valeurs précédentes, mais on peut également admettre que le propranolol diminue la conduction auriculo-ventriculaire. Cela étant en accord avec les effets antiarythmiques constatés en clinique humaine.

Quoi qu'il en soit, le propranolol supprime d'une façon très nette les effets de l'adrénaline sur la fréquence et la conduction auriculo-ventriculaire et à un moindre degré sur la force des contractions. Le blocage des récepteurs adrénérgiques β lyse donc de façon nette les influences cardiaques de l'adrénaline. Ce fait doit être opposé à l'absence de résultats valables obtenus avec les agents bloquant les récepteurs adrénérgiques α , ce qui vient bien étayer l'hypothèse soulevée déjà par certains auteurs selon laquelle le cœur ne posséderait que des récepteurs adrénérgiques β puisque l'adrénaline est capable d'exciter les récepteurs des deux types.

Conclusion

Après avoir étudié les renseignements que nous offrait la littérature sur l'influence de l'action dromotrope de l'adrénaline, nous avons exprimé les résultats de recherches originales.

La méthode a consisté chez le chien, atropiné pour éviter toute cardiomodération réflexe, à déterminer la fréquence auriculaire maxima pour laquelle le faisceau de His était entièrement perméable. Pour ce faire, l'oreillette a été entraînée à des fréquences de plus en plus élevées par paliers jusqu'à l'apparition de périodes de Luciani-Wenckebach et de bloc auriculo-ventriculaire incomplet. De telles épreuves réalisées à plusieurs reprises étaient recommencées sous perfusion d'adrénaline, le plus souvent à la dose de 2/10 milligramme par kilo.

Ce protocole a permis de constater :

1° Chez le chien ayant conservé intacte son innervation orthosympathique, l'adrénaline n'exerce aucun effet dromotrope. Les nerfs cardioaccélérateurs facilitent donc au maximum la conduction auriculoventriculaire.

2° Si l'on supprime toute innervation cardioaccélétratrice, terminant ainsi la dénervation d'un cœur déjà privé de l'influence de ses nerfs cardiomodérateurs par l'injection d'atropine, l'hormone surrénalienne possède un effet dromotrope indiscutable. Il demeure cependant légèrement inférieur à celui que réalisait auparavant l'innervation orthosympathique.

3° Cete effet dromotrope s'explique entièrement par la mise en jeu des récepteurs adrénérgiques β car les agents bloquant les récepteurs adrénérgiques α , la phentolamine par

exemple, ne font pas varier de façon statistiquement significative l'influence de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire. Par contre, des agents bloquant les récepteurs adrénergiques β font complètement disparaître les actions chronotrope et dromotrope de l'adrénaline.

Nous avons donc là un nouvel argument en faveur d'une seule catégorie de récepteurs adrénergiques, les β , au niveau du cœur.

Le 10 mars 1967.
Le Président de Thèse,
P. DUCHÊNE-MARULLAZ

Vu :
Le 13 mars 1967.
Le Doyen,

Vu et permis d'imprimer :
N° 10/67 - 11 avril 1967.
Le Recteur,
E. LAPALUS.

Bibliographie

1. ACHESON G.K., FARAH A. et FRENCH G.N. — Effets de la dibenamine sur le cœur de bœuf. — *J. Pharmacol. Exper. Thérap.*, 1949, **97**, 455.
2. ALANIS J., LOPEZ E., MANDOKI J.J. et PILAR G. — Propagation d'impulsions à travers le nœud auriculo-ventriculaire. — *Am. J. Physiol.*, 1959, **197**, 1171.
3. ALQUIST R.P. — Une étude des récepteurs adrénergiques. — *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586.
4. ANDRUS E. et MARTIN L.E. — Action du sympathique sur le processus excitatoire dans le cœur de mammifère. — *Jour. Exp. Méd.*, 1927, **45**, 1017.
5. ANDRUS E. et CARTER E.P. — La période réfractaire de l'oreillette de chien est diminuée par l'adrénaline. — *Jour. Exp. Méd.*, 1930, **51**, 357.
6. ARNOULD P., DUCHENE-MARULLAZ P., BOULANGE M. et SCHAFF G. — Action dromotrope de l'adrénaline. — *C. R. Soc. Biol.*, 1964, **158**, 621.
7. ARORA R.B., MEILMAN E. et KRAYEYER O. — Action de la Vora-tramine et des amines sympathomimétiques sur l'automaticité du nœud auriculo-ventriculaire. — *Feder. Proc.*, 1952, **11**, 318.
8. ARRIGALA F.C. — Adrénaline et dissociation auriculo-ventriculaire. — *Revue Assoc. méd. argentina*, 1919, **30**, 171.
9. BECCARI L. — Le rythme auriculo-ventriculaire n'est pas affecté sauf par de fortes doses d'adrénaline et alors très peu. — *Atti. d. Reale Accad. d. Lineei.*, 1920, **29**, 159.
10. BOGAERT M. et de SCHAEPPDRYVER A.F. — Mécanismes adrénergiques du cœur de chien. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1964, **151**, 1.
11. BOURNE G. — Les battements prématurés, dans le cœur stimulé électriquement, sont augmentés par l'adrénaline. — *Am. Heart. Jour.*, 1927, **3**, 51.
12. BOVET D. et SIMON A. — Inversion de la tachycardie adrénalinique chez le lapin par le benzodioxane, corynanthine, yohimbine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **113**, 1333.
13. BOYER S.M. — Effets de l'isoprotérénol, l'adrénaline et la noradrénaline sur le rythme ventriculaire. — *Clin. Res. U.S.A.*, 1958, **6**, 17.

14. BRUENN H.G. — De faibles doses d'adrénaline sous-cutanée diminuent la conduction. De grosses doses l'augmentent. — *Am. Heart. Jour.*, 1937, **13**, 413.
15. BURN J.H. et WALKER J.M. — Influence des amines sympathomimétiques sur le rythme cardiaque. — *J. Physiol. (London)*, 1959, **145**, 10.
16. CARLEN S.A. et KATZ L.N. — Le rythme ventriculaire dans la fibrillation auriculaire maintenue faradiquement : un index de conductivité auriculo-ventriculaire. — *Am. J. Physiol.*, 1939, **127**, 272.
17. COTTEN M. et WALTON R.P. — Les sympatholytiques antagonisent l'effet de l'adrénaline. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, **88**, 473.
18. CRANEFIELD P.F., HOFFMAN B.F. et PAES de CARVALHO J.K. — Effets de l'acétylcholine sur les fibres du nœud auriculo-ventriculaire. — *Circul. Rés.*, 1959, **8**, 19.
19. DECHERD G. et RUSKIN A. — Effets de certaines drogues sur les propriétés du nœud auriculo-ventriculaire humain. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Méd.*, 1943, **53**, 215.
20. DANIELOPOLU D. et DALUNESCU V. — Action de l'adrénaline dans la dissociation auriculo-ventriculaire incomplète. — *C. R. Soc. Biol.*, **79**, 105-861.
21. De ELIO F.G. — La période réfractaire de l'oreillette de lapin est diminuée par l'adrénaline. — *Brit. Jour. Pharm.*, 1947, **2**, 131.
22. DI PALMA J.R. et MASCATELLO A.V. — L'excitabilité de l'atrium de chat ou du muscle papillaire toujours augmentée et la période réfractaire diminuée par l'adrénaline. — *Jour. Pharm. Exp. Thérap.*, 1951, **101**, 243.
23. VAN DONGEN K. — La période réfractaire et le temps de conduction diminués par la néosynéphrine. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1939, **62**, 261.
24. DUCHENE-MARULLAZ P. — Le tonus cardioaccélérateur porte-t-il la fréquence cardiaque sinusale à sa valeur maxima ? — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1380.
25. DUCHENE-MARULLAZ P. et ARNOULD P. — Les voies du tonus cardioaccélérateur. — *C. R. Soc. Biol.*, 1960, **154**, 1005.
26. DUCHENE-MARULLAZ P., ARNOULD P., BOULANGE M. et SCHAFF G. — Le tonus dromotrope des nerfs extrinsèques du cœur chez le chien. — *C. R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 1069.
27. DUCHENE-MARULLAZ P., ARNOULD P., BOULANGE M. et SCHAFF G. — Les voies du tonus dromotrope positif chez le chien. — *C. R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 2192.
28. DUCHENE-MARULLAZ P., SCHAFF G., LAVARENNE J., BILLAUD J. — Discordance des effets dromotropes de l'adrénaline en présence ou en absence de l'innervation cardioaccélétratrice. — *C. R. Soc. Biol.*, 1966, **160**, 985.
29. VAN EGMOND J. — De l'action de quelques médicaments sur le bloc cardiaque. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1920, **180**, 148.
30. ERLANGER J. — Sur la physiologie du bloc cardiaque chez le mammifère. — *Jour. of Exper. Med.*, 1906, **8**, 8.

31. ERLIJ R. — Actions adrénérgiques sur la fréquence cardiaque, la période réfractaire auriculo-ventriculaire et la conduction intra-ventriculaire chez le chien. — Arch. Intern. Physiol. Biochim. Belg., 1964, **72**, 44.
32. FUNADA M. — L'adrénaline raccourcit l'intervalle auriculo-ventriculaire après ralentissement temporaire. — Folia. Pharm. Jap., 1926, **2**, 295.
33. GARGOUIL Y.M., TRICOCHE R., FROMENTY D. et CORABŒUF E. — Action de l'adrénaline sur le cœur in situ de rat en hypothermie. — C. R. Acad. Sc., 1958, **246**, 234.
34. GARNIER D. et CORABŒUF E. — Activité électrique et mécanique du cœur isolé de rat et de cobaye. Action de l'adrénaline en milieu normal et privé de calcium et magnésium. — C. R. Soc. Biol., 1964, **158**, 4.
35. GAUTRELET G. et HALPERN N. — L'excitabilité à la stimulation faradique est abaissée durant la période d'excitation et dans le flutter pendant une période de ralentissement. — Jour. Pharm. exp. Thérap., 1932, **110**, 931.
36. GEBHART H. et METZGER F. — De l'excitabilité du ventricule de grenouille sous l'action de substances sympathomimétiques. — Arch. exp. Path. u. Pharm., 1939, **193**, 107.
37. GILCHRIST A.R. — Action de l'adrénaline dans le bloc complet. — Quart. Jour. Med. N.S., 1933, **2**, 499.
38. GOLDBERG L.I., BLOODWELL R.D., BRAUNWALD E. et MORROW A.G. — Actions directes de la noradrénaline, l'adrénaline et la methoxanime sur la contractibilité du myocarde chez l'homme. — Circul., 1960, **22**, 1125.
39. GONZALES H. et LOPEZ E. — L'activité électrique du faisceau de His. — J. Physiol. (London), 1958, **142**, 127.
40. GORSKI P.F. — L'excitabilité du cœur isolé est augmentée par injections préventives d'adrénaline avant de l'enlever. — Zt. f. d. ges. exp. Med., 1929, **67**, 388.
41. GRENIER T.M. et GARB S. — Influence de drogues sur l'irritabilité et l'automatisme du muscle cardiaque. — Jour. Pharm. Exp. Thérap., 1950, **98**, 215.
42. GUZMAN S.V., DE LEON A.C., WEST J.W. et BELLET S. — Effets cardiaques de l'adrénaline et la noradrénaline dans le bloc auriculo-ventriculaire complet en acidose et hyperkaliémie expérimentales. — Circul. Res. U.S.A., 1959, **7**, 666.
43. HARDY P.J. et HOUSSAY B. — Action de l'adrénaline dans le bloc cardiaque. — Arch. Physiol. et Path. Gén., 1917, **17**, 605.
44. HAZEWAGA T. — Le seuil de stimulation tétanisante n'est pas affecté par l'adrénaline. — Mitt. Méd. ges. Tokio, 1929, **43**, 1683.
45. HOFFMAN B.F. et CRANFIELD P.F. — Electrophysiologie du cœur. — New-York, 1960, Mac Millan Co.
46. HOFFMAN B.F., MOORE N.E., STUCKEY J.M. et CRANFIELD P.F. — Les propriétés fonctionnelles du système de conduction auriculo-ventriculaire. — Circul. Res., 1963, **13**, 308.
47. HOLZ S. — Le seuil de stimulation de l'oreille n'est pas affecté par l'adrénaline. — Arch. Ital. med. speriment., 1938, **3**, 365.

48. HUME W.F. — Action du chlorhydrate d'adrénaline sur le cœur humain. — *Quart. Jour. Méd.*, 1928, **21**, 459.
49. JARVINEN K.A.J. — Des doses massives de noradrénaline diminuent la conduction auriculo-ventriculaire. — *Annales Méd. Intern.*, 1950, **49**, 69.
50. JOURDAN F., DUCHENE-MARULLAZ P. et LEUSEN I. — Le chloralose déprime le tonus cardioaccélérateur. — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 278.
51. JUNKMANN M.U. — Prolongation de la phase réfractaire du ventricule isolé par action de l'adrénaline. — *Arch. exp. path. u. pharm.*, 1925, **108**, 149.
52. KANDA Z. — Action de drogues parasymphomimétiques sur le ventricule de grenouille. — *Ebenda.*, 1938, **190**, 417.
53. KRAYER O., MANDOKI J. et MENDEZ C. — Action de l'adrénaline et la veratramine sur la période réfractaire de la transmission auriculo-ventriculaire sur la préparation cœur-poumon de chien. — *Journ. Pharm. Exp. Thérap.*, 1951, **106**, 412.
54. LENEL R., VAN-LOO A., RODBARD S. et KATZ L.N. — Pendant la tachycardie paroxystique ventriculaire induite par l'adrénaline chez le chien, la vagotomie bilatérale pendant un paroxysme la stoppe. — *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 555.
55. LENGUEL L. — Changements de l'électrocardiogramme par injection d'adrénaline. — *Acta. neurovegetativa*, 1963, **XXV**, 3.
56. LEPESCHKIN E. — Electrocardiographie moderne. — Vol. I, Baltimore, 1951, Williams et Wilkins Co.
57. LEUKEN B. et SCHUTZ E. — L'électrocardiogramme du cœur de grenouille stimulé électriquement: allongement de la période réfractaire absolue et raccourcissement de la relative. — *Zt. f. biol.*, 1938, **99**, 186.
58. LISTER J.W., STEIN E., KOZWSKY B.D., SUN-HING-LAU et DAMATO A.N. — Conduction auriculo-ventriculaire chez l'homme (effet de la vitesse, de l'exercice, l'isoproterenol, l'atropine). — *Am. J. Cardiol.*, 1965, **16**, 516.
59. LUSSANA F. — L'excitabilité électrique de ventricule non battant est augmentée par l'adrénaline. — *Arch. di. fisiol.*, 1911, **10**, 373.
60. MALMEJAC J., MALMEJAC C., LAVILLE C. et MARGARIT J. — Action cardiaque de l'adrénaline en hypothermie profonde. — *C. R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 5.
61. MANDOKI J.I. et PILAR G. — Propagation d'impulsions à travers le nœud atrio-ventriculaire. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, **197**, 1171.
62. MENDEZ C., ERLIJ D., MOE G.K. — Action indirecte de l'adrénaline sur la conduction auriculo-ventriculaire. — *Circul. Res. U.S.A.*, 1964, **14**, 318.
63. MENDEZ C., JOAK-HAN et MOE G.K. — Comparaison des effets de l'adrénaline et de la stimulation vagale sur les périodes réfractaires du nœud auriculo-ventriculaire et du faisceau de His. — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol. Deutsch.*, 1964, **248**, 33.
64. MOE G.K., PRESTON M.B. et BURLINGTON H. — Evidence physiologique d'un double système de transmission auriculo-ventriculaire. — *Circul. Res.*, 1956, **4**, 357.

65. MOISSET de ESPANES E. — Le seuil d'excitabilité du cœur isolé de grenouille n'est pas affecté sauf par de hautes doses présentant des effets irréversibles. — *Rev. Soc. Pharm. et Thérap.*, 1950, **26**, 257.
66. MOYER J.H., HANDLEY C.A. et HUGGINS. — Action du blocage adrénergique et de la noradrénaline sur l'hémodynamique rénale et cardiovasculaire après hémorragie. — *Circul.*, 1954, **2**, 904.
67. MOORE E.N. et MORSE H.T. — Troubles du rythme cardiaque produits par les catécholamines chez le chien anesthésié. — *Circul. Rés. U.S.A.*, 1964, **15**, 77.
68. NATHANSON N.H. et MILLER M. — L'action de la noradrénaline, l'adrénaline et l'isopropylnoradrénaline sur l'action rythmique du cœur. — *Circul.*, 1952, **6**, 238.
69. NICKERSON M. et CHAN G. — Blocage des réponses du myocarde isolé à l'adrénaline. — *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1961, **133**, 2.
70. OKIYAMA M. — L'adrénaline réduit les périodes réfractaires. — *Jap. jour. med. Sci. Trans III. Biophysies*, 1933, **2**, 258.
71. PETZETAKIS M. — Action vagotrope de l'adrénaline. — *Presse Méd.*, 1926, **34**, 84.
72. PETZETAKIS M. — Troubles de la conductibilité auriculo-ventriculaire après adrénaline intraveineuse. — *Arch. mal. cœur, Vx et sang*, 1926, **19**, 513.
73. PETZETAKIS M. et VLACHIS G. — Etude électrocardiographique de l'action vagotrope de l'adrénaline. — *Arch. mal. cœur, Vx et sang*, 1930, **23**, 333.
74. PETZETAKIS M. — Action de l'adrénaline en intraveineux sur le cœur de lapin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 885 ; *Jour. Physiol. et Path. géné.*, 1931, **29**, 428.
75. PHEAR A.G. et PARKINSON J. — L'adrénaline dans le syndrome de Stokes-Adams. — *Lancet*, 1922, **1**, 933.
76. RHODIUS et STRAUB. — Les substances parasymphomimétiques raccourcissent la phase réfractaire. — *Pflügers*, 1905, **110**, 500.
77. ROTHBERGER D.J. et WINTERBERG H. — Non-excitabilité du vague à la stimulation faradique après adrénaline. — *Arch. ges. Physiol.*, 1911, **141**, 343.
78. ROSENBLUETH A. — Mécanismes des périodes du Luciani Wenckebach. — *Am. J. Physiol.*, 1958, **194**, 491.
79. ROUTIER D. — Etude critique sur les dissociations auriculo-ventriculaires. — *Thèse de Paris*, 1925.
80. RUSHMER R.F. et WEST T.C. — Réponse cardiaque à la stimulation sympathique. — *Circul. Rés.*, 1959, **7**, 602.
81. SCHERF D. et COHEN J. — Le nœud auriculo-ventriculaire et les arythmies cardiaques. — *New-York*, 1964, Grune et Stratton.
82. SCHER A.M., RODRIGUEZ M.I., LUKANE J. et YOUNG C.M. — Les mécanismes de la conduction auriculo-ventriculaire. — *Circul. Rés.*, 1959, **7**, 54.
83. SCHNUR S. — L'adrénaline prévient effectivement les attaques de Stokes-Adams et les arythmies qui les provoquent. — *Heart Jour.*, 1948, **35**, 298.

84. SCHUMACHER F. et SCHMOCK D.L. — Le contrôle de certaines arythmies cardiaques par l'isoprénaline. — *Am. Heart.*, 1954, **48**, 933.
85. SCHWARTZ S.P. et SCHWARTZ S.L. — Le syndrome de Stokes-Adams. Effets de l'Isuprel. — *Am. Heart. Jour.*, 1959, **57**, 849.
86. SERIN F. — Les agents α -adrélinobloquants inhibent les effets de l'adrénaline. — *Acta. Physiol. Scand.*, 1952, **26**, 299.
87. SICHE U.A., COHN A.E. — Différences dans l'effet de la stimulation des deux vagues sur le rythme et la conduction du cœur de chien. — *Jour. of exp. Méd.*, 1912, **16**, 732.
88. SIEBENS A.A., HOFFMAN B.F., ENSON X., FARRELL J.E. et BROOKS C. — Effets de l'adrénaline et de la noradrénaline sur l'excitabilité cardiaque — *Am. Jour. Physiol.*, 1953, **175**, 1.
89. SOLLMAN T. et BARLOW O.W. — La stimulation faradique des accélérateurs est sans effet sur l'accélération du cœur par l'adrénaline. — *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1926, **27**, 236.
90. SPADOLINI I. — La contraction tétanique ventriculaire par des stimuli de fréquence propre, inhibée par l'adrénaline. — *Arch. di. fisiol.*, 1951, **50**, 127.
91. STALZ T.E. et GAERTNER R.A. — Le bloc cardiaque chronique chez le chien. — *Circul.*, 1955, **12**, 259.
92. Système nerveux adrénérique : son rôle dans le contrôle cardiovasculaire. — *Symposium : circul. U.S.A.*, 1963, **28**, 957.
93. TAYLOR S.H., SUTHERLAND C.R., MACKENSIE C.J., STAUNTON H.P., DONALD K.W. — Les effets circulatoires de la phentolamine chez l'homme. — *Circul.*, 1965, **31**, 741.
94. VLEESCHOUWER G. de. — Action de sympatholytiques (833 F et 933 F) sur les systèmes circulatoires. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1935, **50**, 251.
95. WALLACE A.G. et DAGGET W.M. — Les rythmes d'échappement vagal. — *Circul. Rès.*, 1964, **15**, 93.
96. WEBB J.L. et HOLLANDER P.B. — Allongement du potentiel d'action de l'oreillette de rat. — *Circul. Rès.*, 1956, **4**, 332.
97. WIGGERS C.J. et KATZ L.N. — L'influence spécifique des nerfs accélérateurs sur la durée de la systole ventriculaire. — *Am. J. Physiol.*, 1920, **55**, 49.
98. ZOLL P.M., LINENTHAL J.A., GIBSON W., PAUL M.H. et NORMAN L.R. — Traitement du syndrome de Stokes-Adams. Effets des sympathomimétiques sur le rythme ventriculaire et la conduction auriculo-ventriculaire. — *Circul.*, 1958, **17**, 325.

